

16.12.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年12月15日
Date of Application:

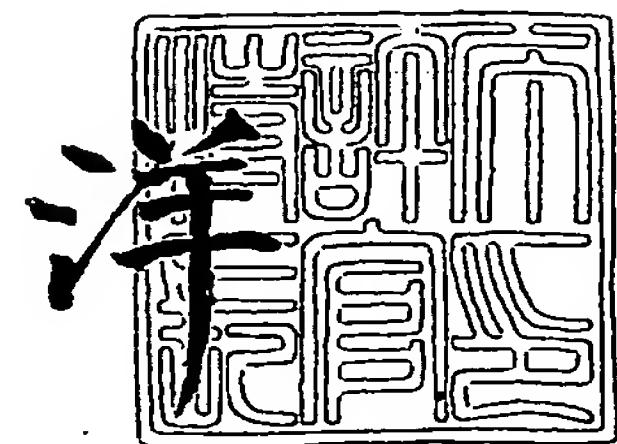
出願番号 特願2003-416942
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-416942]

出願人 株式会社クラレ
Applicant(s): ポーラ化成工業株式会社

2005年 1月27日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



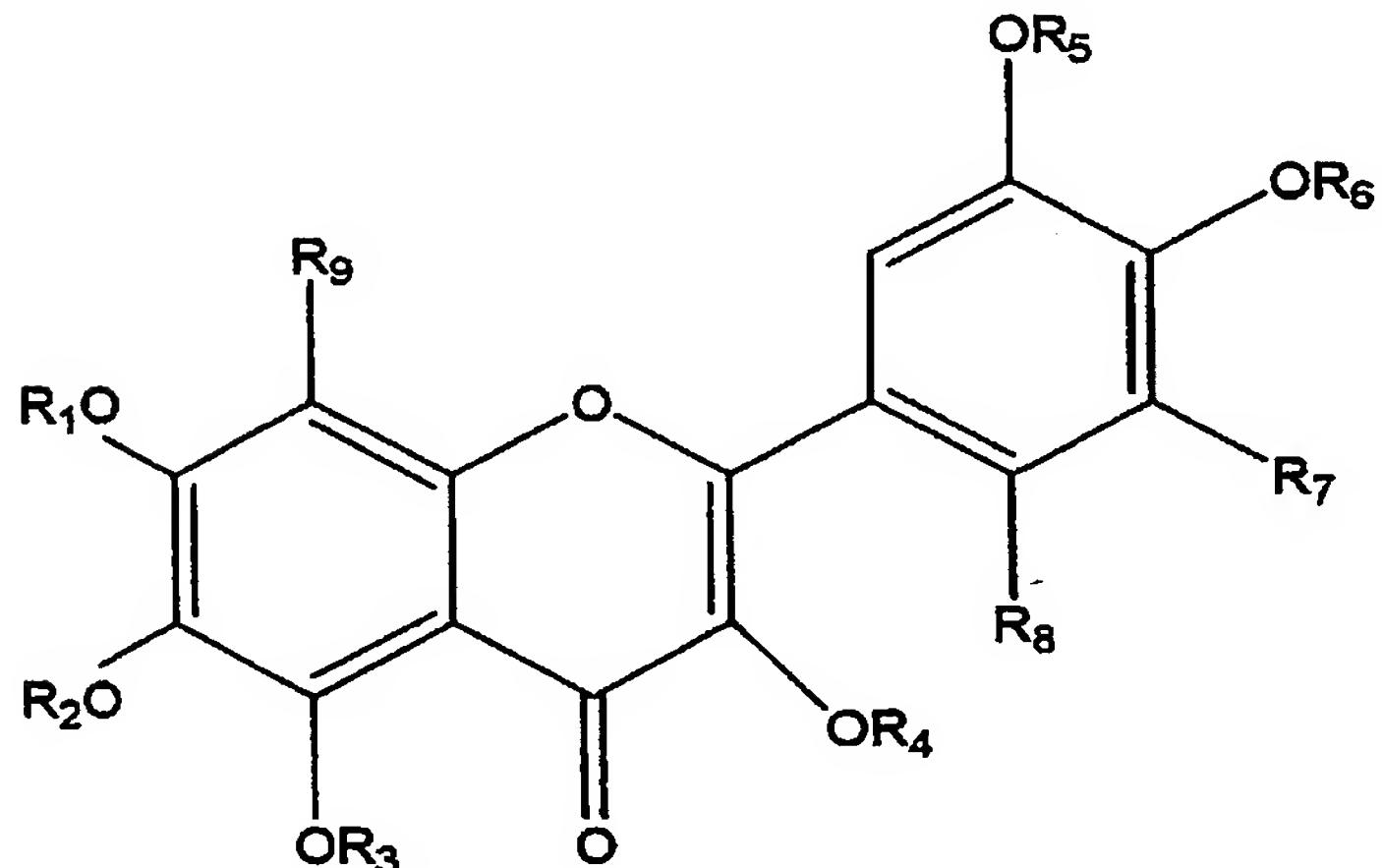
【書類名】 特許願
【整理番号】 P-B1476
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 7/00
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市戸塚区560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
【氏名】 多田 明弘
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市戸塚区560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
【氏名】 金丸 晶子
【特許出願人】
【識別番号】 000001085
【氏名又は名称】 株式会社クラレ
【特許出願人】
【識別番号】 000113470
【氏名又は名称】 ポーラ化成工業株式会社
【代理人】
【識別番号】 100100549
【弁理士】
【氏名又は名称】 川口 嘉之
【選任した代理人】
【識別番号】 100090516
【弁理士】
【氏名又は名称】 松倉 秀実
【選任した代理人】
【識別番号】 100089244
【弁理士】
【氏名又は名称】 遠山 勉
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 192372
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

下記一般式(1)で表される化合物及び/又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【化1】



一般式(1)

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表し、R₇、R₈及びR₉はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又は炭素数1～4個のアルキルオキシ基を表す。)

【請求項2】

一般式(1)で表される化合物が、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン及び5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンから選ばれる1種又は2種以上である請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】

一般式(1)で表される化合物及び/又はその塩の起源が、キク科ノコギリソウ属(Achillea sp.)又はキク科ヤグルマギク属(Centaurea sp.)の植物のエキスであることを特徴とする、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】

キク科ノコギリソウ属(Achillea sp.)の植物が、アゲラタム(Achillea ageratum)、カーティラギネア(Achillea cartilaginea)、クラヴェナエ(Achillea clavennae)、キバナノコギリソウ(Achillea filipendula)、ミレフォリウム(Achillea millefolium)、ナナ(Achillea nana)、プターミカ(Achillea ptarmica)及びヒメノコギリソウ(Achillea tomentosa)から選ばれ、キク科ヤグルマギク属(Centaurea sp.)の植物がヤグルマギク(Centaurea cyanus)であることを特徴とする、請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】

一般式(1)で表される化合物及び/又はその塩の濃度が0.1mM以上であることを特徴とする、請求項1～4の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】

一般式(1)で表される化合物及び/又はその塩の含有量が0.035質量%以上であることを特徴とする、請求項1～4の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項7】

4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩の含有量が、0.05～5質量%であることを特徴とする、請求項1～6の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項8】

美白化粧料であることを特徴とする、請求項1～7の何れか1項に記載の皮膚外用剤。

【請求項9】

ライトニング化粧料であることを特徴とする、請求項8に記載の皮膚外用剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】皮膚外用剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚外用剤に関し、更に詳細には、ライトニング化粧料に好適な皮膚外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

多くの人が、肌の色を白く保つことを望んでいるが、その反面、近年多種の美白化粧料が開発されることによって現れてきた異様な肌の白さ、あるいは違和感のある肌の白さに抵抗を覚える人も存在し、色白でありながら、自然な感じのする美白が望まれるようになってきている。この様な目的の皮膚外用剤としては、近年「ライトニング化粧料」と称する化粧料分野が一般的になりつつある（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3参照）。しかしながら、ライトニング化粧料の概念は構築されているものの、その実体を担う有効成分が存在しなかったため、実効のあるものが無いと言わざるを得ない状況にあつた。この様な効果を奏するためには、過剰ではない、適度なメラニン産生抑制効果と、優れた整肌効果と、優れた保湿効果とを併せ持つことが必要であると言われているが、この様な素材、及びこの様な効果を奏する成分の組合せについては未だ知られていない。

【0003】

メラニン産生を抑制する成分である「美白剤」としては、プラセンターエキス、エラグ酸及びその塩、アスコルビン酸及びその誘導体、トラネキサム酸及びその塩、コウジ酸及びその塩、アルブチン及びその塩、4-n-ブチルレゾルシノール及びその塩等が既に開発されている（例えば、非特許文献1参照）。

【0004】

一方、後記一般式（1）で表される化合物の一つである、センタウレイジン（centaureidin）は、セイヨウノコギリソウ等の、キク科ノコギリソウ属の植物に極少量含有されることが知られている（例えば、非特許文献2参照）。又、セイヨウノコギリソウ等の、キク科ノコギリソウ属の植物が美白作用を有することは既に知られている（例えば、特許文献4、特許文献5、特許文献6参照）。又、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制することにより、美白が達成されることも既に知られている（例えば、特許文献7、特許文献8参照）。

【0005】

【非特許文献1】武田ら監修「化粧品の有用性 評価技術の進歩と将来展望」、株式会社薬事日報社、2001年3月31日

【特許文献1】特開2003-312714号公報

【特許文献2】特表2000-502359号公報

【特許文献3】特開平08-486201号公報

【特許文献4】特開平08-104646号公報

【特許文献5】特開平11-349435号公報

【特許文献6】特開2001-316214号公報

【特許文献7】特開2003-113027号公報

【特許文献8】特開2003-81807号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、上記の様な状況下為されたものであり、過剰なメラニン産生を抑制し、自然な感じを維持しながら、美白作用を発揮する、実質的なライトニング化粧料としての機能を有する皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記課題を解決するために、本発明者らは、実質的なライトニング化粧料としての機能を有する皮膚外用剤を求めて、鋭意研究を重ねた結果、後記一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤が、所望の特性を備えていることを見出し、本発明を完成させるに至った。

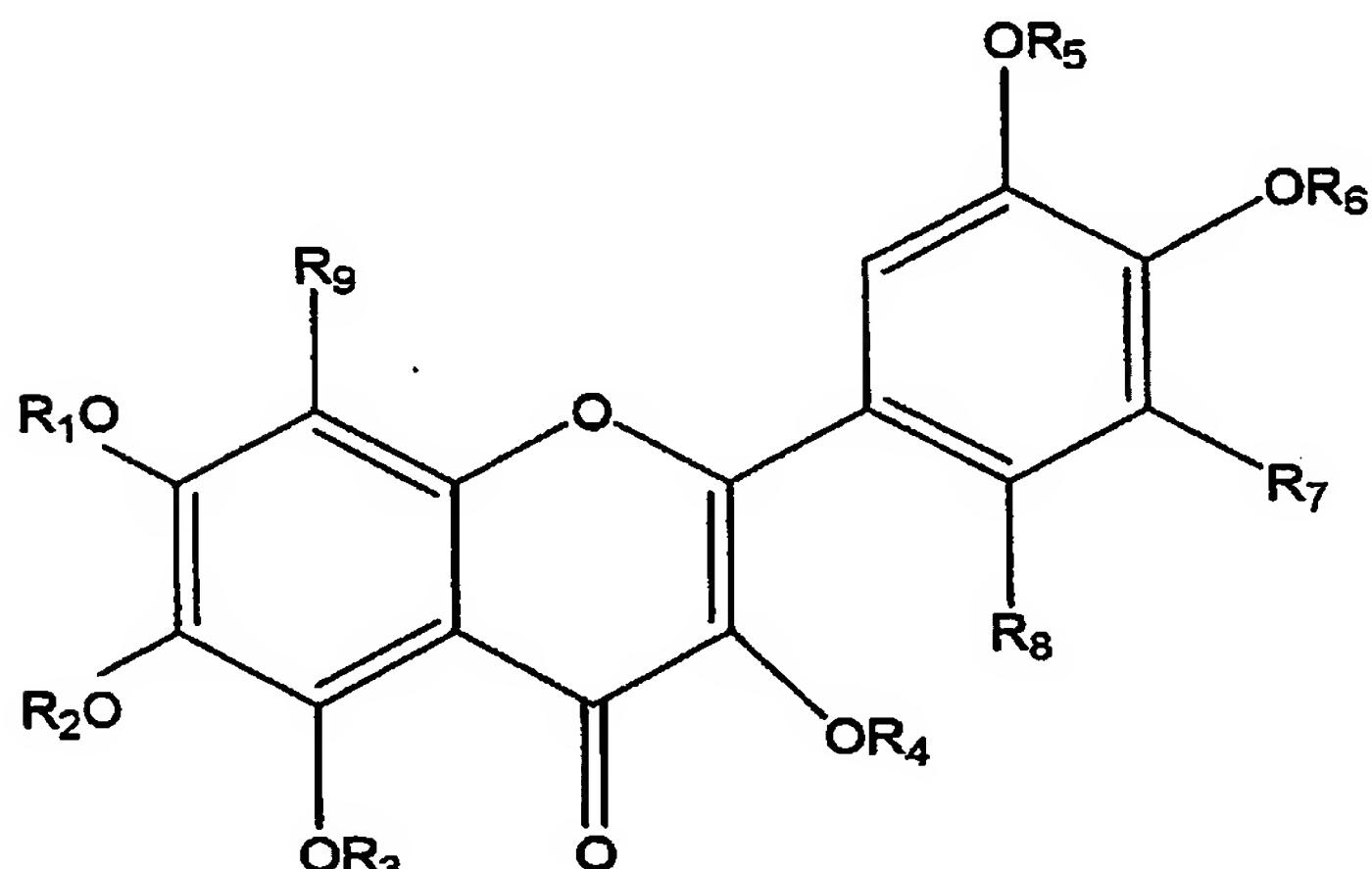
即ち、本発明は以下に示す技術に関するものである。

【0008】

(1) 下記一般式(1)で表される化合物(以下、これを化合物(A)ということがある)及び／又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び／又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【0009】

【化1】



一般式(1)

【0010】

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表し、R₇、R₈及びR₉はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又は炭素数1～4個のアルキルオキシ基を表す。)

(2) 化合物(A)が、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン及び5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オンから選ばれる1種又は2種以上である(1)に記載の皮膚外用剤。

(3) 化合物(A)及び／又はその塩の起源が、キク科ノコギリソウ属(Achillea sp.)又はキク科ヤグルマギク属(Centaurea sp.)の植物のエキスであることを特徴とする、

(1) 又は(2)に記載の皮膚外用剤。

(4) キク科ノコギリソウ属(Achillea sp.)の植物が、アゲラタム(Achillea ageratum)、カーティラギネア(Achillea cartilaginea)、クラヴェナエ(Achillea clavennae)、キバナノコギリソウ(Achillea filipendula)、ミレフォリウム(Achillea millefolium)、ナナ(Achillea nana)、プターミカ(Achillea ptarmica)及びヒメノコギリソウ(Achillea tomentosa)から選ばれ、キク科ヤグルマギク属(Centaurea sp.)の植物がヤグルマギク(Centaurea cyanus)であることを特徴とする、(3)に記載の皮膚外用剤。

(5) 化合物(A)及び／又はその塩の濃度が0.1mM以上であることを特徴とする、

(1)～(4)の何れかに記載の皮膚外用剤。

(6) 化合物(A)及び／又はその塩の含有量が0.035質量%以上であることを特徴

とする、(1)～(4)の何れかに記載の皮膚外用剤。

(7) 4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩の含有量が、0.05～5質量%であることを特徴とする、(1)～(6)の何れかに記載の皮膚外用剤。

(8) 美白化粧料であることを特徴とする、(1)～(7)の何れかに記載の皮膚外用剤。

。(9) ライトニング化粧料であることを特徴とする、(8)に記載の皮膚外用剤。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、過剰なメラニン産生を抑制し、自然な感じを維持しながら、美白作用を発揮する「ライトニング化粧料」が具現化できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

<1>本発明の皮膚外用剤の必須成分である化合物(A)及び/又はその塩について

本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び/又はその塩を含有する。一般式(1)において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆は、それぞれ独立に水素原子又はアルキル基を表す。前記アルキル基としては、炭素数1～4個のアルキル基であるのが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、n-ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1,1-ジメチルエチル基等が好適に例示できる。これらのアルキル基の中で、特に好ましいものは、メチル基、エチル基である。又、R₇、R₈及びR₉はそれぞれ独立に水素原子、水酸基又はアルキルオキシ基を表す。前記アルキルオキシ基としては、炭素数1～4個のアルキルオキシ基であるのが好ましく、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、1-メチルエチルオキシ基、n-ブチルオキシ基、1-メチルプロピルオキシ基、2-メチルプロピルオキシ基、1,1-ジメチルエチルオキシ基などが好適に例示できる。これらのアルキルオキシ基の中で、特に好ましいものは、メトキシ基である。

【0013】

上記の様な化合物(A)の具体例としては、例えば、センタウレイジン(5,7-ジヒドロキシ-3,6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン。以下、「化合物1」という)、5,7-ジヒドロキシ-3,6,8-トリメトキシ-2-(3,4,5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物2」という)、3,5-ジエトキシ-6,7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物3」という)、或いは、5,6-ジヒドロキシ-3,7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン(以下、「化合物4」という)等が好適に例示できる。この様な化合物で特に好ましいものは、センタウレイジンである。尚、これらの化合物は1種を単独で使用しても、2種以上を組み合わせて使用してもよい。また化合物(A)の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。化合物(A)及びその塩は、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制する作用を有し、かかる作用とメラニン産生抑制作用との組合せにより、過剰にメラニンの産生を抑制することなく、美白効果を発揮するので自然な感じを喪失せずに、美白を具現化できる。

【0014】

本発明に用いる化合物(A)及び/又はその塩は、精製されたものであってもよいが、化合物(A)及び/又はその塩を有効量含む植物のエキスもしくはその分画物等であってもよい。このような植物としては、キク科ノコギリソウ属(Achillea sp.)に属する植物、キク科ヤグルマギク属(Centaurea sp.)に属する植物が挙げられる。化合物(A)及び/又はその塩の抽出に用いる植物としては、植物体全体であってもよく、化合物(A)及び/又はその塩を含む一部であってもよく、また、これらの加工物であってもよい。例

えば、センタウレイジンであれば、キク科ノコギリソウ属の植物の地上部の抽出物を精製分画することにより得ることができる。センタウレイジンの同定は、後述する標準物質を用いたHPLCにより行うことができる。また、他の化合物（A）も、同様にして同定することができる。

【0015】

セイヨウノコギリソウの抽出物としては、極性の高い溶剤によって抽出された抽出物が特に好ましく例示できる。極性の高い溶剤としては、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、蟻酸メチル等のエステル類、アセトンやメチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類、1, 3-ブタンジオール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、水等が好ましく例示できる。これらの中で、アルコール類がより好ましく、中でもエタノールが特に好ましい。尚、上記溶剤は、1種を単独で使用しても、2種以上を組み合わせて使用してもよい。

【0016】

抽出は、植物体、好ましくは乾燥させた植物体に対して1～10質量倍の溶剤を加え、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。抽出後は、必要に応じて、減圧濃縮などして溶剤を除去することが好ましい。溶剤を除去した抽出物は、酢酸エチルと水等で液液抽出したり、クロロホルム-メタノール等を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製したり、アルコール等の抽出物より溶媒を留去した後、残渣を水に分散させ、イオン交換樹脂（例えば、ダイヤイオン（登録商標）HP-20、三菱化学株式会社製）を充填したカラムにチャージし、水洗した後、アルコール等で溶出させ、溶出液から溶剤を留去することにより、前記センタウレイジンを1～20質量%含有するエキスを製造することができる。

前記キク科ノコギリソウ属の植物としては、例えば、アゲラタム（*Achillea ageratum*）、カーテイラギネア（*Achillea cartilaginea*）、クラヴェナエ（*Achillea clavennae*）、キバナノコギリソウ（*Achillea filipendula*）、ミレフォリウム（*Achillea millefolium*）、ナナ（*Achillea nana*）、プターミカ（*Achillea ptarmica*）、ヒメノコギリソウ（*Achillea tomentosa*）等が存するが、これらの何れもがセンタウレイジンを極少量含有しているので、前記のセイヨウノコギリソウと同様の処理を行えば、同様にセンタウレイジンを1～20質量%含有するエキスを製造することができる。

【0017】

化合物2、化合物3、及び化合物4については、起源植物を、キク科ノコギリソウ属の植物をキク科ヤグルマギク属の植物に代えることにより、上記のいずれかの化合物又はそれらの混合物を1～10質量%含有するエキスを得ることができる。

【0018】

上記のようにして得られるエキスは、化合物（A）及び/又はその塩の濃度が、製剤において、0.1mM以上になるような形態で含有することが好ましく、更に好ましくは0.5mM以上である。または、化合物（A）及び/又はその塩の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.035質量%以上であり、0.05質量%以上が更に好ましい。加えて、好ましい上限値としては、エキスとして10質量%以下、より好ましくは5質量%以下である。これは化合物（A）及びその塩の含有量が少なすぎると効果を奏さない場合が存し、エキスが多すぎると、製剤の安定性を損なう場合が存するからである。

【0019】

（製造例1～5）

表1に記すキク科ノコギリソウ属の植物の地上部の乾燥物10kgを細切し、エタノール50Lを加えて、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、これに1Lの酢酸エチルと水を加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮した。残渣を水に分散させた後、HP-20を充填したカラムにチャージし、水3Lを流して洗浄した後、エタノール1Lを流し、吸着成分を溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、エキスを得た

。エキス中のセンタウレイジンの量は、HPLC（カラム：ODS、株式会社島津製作所製、溶出液：30%アセトニトリル水溶液、検出：紫外部220nm）により、標準物質（単離品をイソプロピルアルコールから再結晶化して、¹H-NMRを確認したもの）を用いた絶対検量線により、定量した。

【0020】

【表1】

表1 エキスとセンタウレイジンの含量

製造例	起源植物	エキスの収率 (%)	エキス中のセンタウレイジン含量 (質量%)
1	アゲラタム	9.7	13.1
2	カーティラギネア	5.3	7.9
3	ミレフォリウム	8.5	14.4
4	ナナ	5.9	9.2
5	ヒメノコギリソウ	7.3	7.6

【0021】

(製造例6)

製造例3で得られたミレフォリウムのエキス1gを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（カラム：ワコーベル（登録商標）C-100（型番）、和光純薬株式会社製、溶出溶媒：クロロホルム：メタノール=100:0→90:10）で更に精製して、センタウレイジン43mgを得た。溶出液中のセンタウレイジンの同定及び定量は、製造例1～5におけるHPLCによる定量と同様にして行った。

【0022】

(製造例7)

製造例1と同様に、キク科ヤグルマギク属のヤグルマギク（Centaurea cyanus）の地上部の乾燥物10Kgを細切し、エタノール50Lを加えて、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、これに1Lの酢酸エチルと水を加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮した。残渣を水に分散させた後、HP-20を充填したカラムにチャージし、水3Lを流して洗浄した後、エタノール1Lを流し、吸着成分を溶出させた。溶出液を減圧濃縮し、エキスを得た。このエキス1gを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒クロロホルム：メタノール=100:0→90:10）で更に精製して、化合物2を71mg、化合物3を10.6mg、及び化合物4を59.1mg得た。溶出液中の各化合物の同定及び定量は、製造例1～5におけるHPLCによる定量と同様にして行った。

【0023】

<2>本発明の皮膚外用剤の必須成分である4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩について

本発明の皮膚外用剤は、4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩（以下、「4-n-ブチルレゾルシノール等」ということがある）を含有する。4-n-ブチルレゾルシノール等は、メラニン産生を抑制する美白成分であることが知られている（例えば、前記非特許文献1参照）。

【0024】

4-n-ブチルレゾルシノールは、常法に従って製造することができ、例えば、Lille, J.; Bitter, L. A.; Peiner, V. Trudy-Nauchno-Issledovatel'skii Institut Sinteticheskikh Soedinenii (1969), No. 18, 127-34に記載された方法に従って製造することができる。即ち、レゾルシンとブタン酸を塩化亜鉛の存在下縮合し、亜鉛アマルガム/塩酸で還元する方法や、レゾルシンとn-ブチルアルコールとを200～400℃の高温下で縮合させる方法が例示できる。

【0025】

このようにして得られた4-n-ブチルレゾルシノールは、種々の塩基性化合物と反応

させることにより、塩とすることができる。このような塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定はされず、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩やトリエチルアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩やアルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。これらの塩の内、特に好ましいものはアルカリ金属塩であり、中でもナトリウム塩が特に好ましい。

【0026】

本発明の皮膚外用剤において、4-n-ブチルレゾルシノール等は一種を単独で含有させることもできるし、二種以上を組み合わせて含有させることもできる。

【0027】

本発明の皮膚外用剤中における4-n-ブチルレゾルシノール等の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.05～5質量%であることが好ましく、0.1～0.5質量%が更に好ましい。これは、少なすぎると効果を発揮しない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになる場合があるからである。

【0028】

<3>本発明の皮膚外用剤について

本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び/又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール等とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、通常、皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。

この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボガド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キヤンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類、流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール類、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリル酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペニタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等の環状ポリシロキサン、アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類、

脂肪酸セッケン(ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等)、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤類、イミダゾリン系両性界面活性剤(2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等)、ベタイン系界面活性剤(アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等)、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル類(ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等)、グリセリン脂肪酸類(モノステアリン酸グリセリン等)、プロピレングリコール脂肪酸エステル類(モノステアリン酸プロピレングリコ-

ル等)、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン(POE)ソルビタン脂肪酸エステル類(POEソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキエチレンソルビタン等)、POEソルビット脂肪酸エステル類(POE-ソルビットモノラウレート等)、POEグリセリン脂肪酸エステル類(POE-グリセリンモノイソステアレート等)、POE脂肪酸エステル類(ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等)、POEアルキルエーテル類(POE2-オクチルドデシルエーテル等)、POEアルキルフェニルエーテル類(POEノニルフェニルエーテル等)、フルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類(POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等)、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体(POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等)、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類、

ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブタンジオール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソブレンジオール、1,2-ペンタンジオール、2-メチル-2,4-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、1,2-ヘプタンジオール、1,2-オクタンジオール等の多価アルコール類、

ポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン、ポリグリコシルエトキシメタクリレート、ポリグルコシルエトキシメタクリレート、ポリメタクリロイルリジン等の、ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマー、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類、

グアガム、クインスシード、カラギーナン、ガラクタン、アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、カードラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、グリコーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、ムコイチン硫酸、ヒドロキシエチルグアガム、カルボキシメチルグアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビーンガム、サクシノグルカン、カロニン酸、キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン、寒天、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト等の増粘剤

、フェノキシエタノール等の防腐剤、

表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸(シリカ)、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、

表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類、

表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類、

レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類、

ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、2-(2'-ヒドロキシ-5'-t-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシ-4'-t-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類、

エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB₆塩酸塩、ビタミンB₆トリパルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、ビタミンB₂又はその誘導体、ビタミンB₁₂、ビタミンB₁₅又はその誘導体等のビタミ

ンB類、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等が好ましく例示できる。

本発明の皮膚外用剤は、かかる任意成分と前述の必須成分とを常法に従って処理することにより製造することができる。

【0029】

尚、本発明の皮膚外用剤は、化合物(A)及び/又はその塩と4-n-ブチルレゾルシノール等との組み合わせによる効果が損なわれない限り、4-n-ブチルレゾルシノール等以外の美白成分を含んでいてもよい。

【0030】

本発明の皮膚外用剤としては、皮膚に外用で投与する形態の種類の組成物であれば特段の限定無く適用することができ、例えば、皮膚外用医薬、化粧料、雑貨等が好適に例示でき、化粧料に適用することが特に好ましい。化粧料としては、美白化粧料が好ましく、美白化粧料では所謂ライトニング化粧料が特に好ましい。これは、本発明の皮膚外用剤の持っている、自然に見える美白作用(ライトニング作用)という特徴のためである。本発明の皮膚外用剤の剤形も特に制限されず、化粧水、エッセンス、乳液、クリーム等が挙げられる。

【0031】

前記任意の成分の内、特に好ましいものとしては、第一に、1,3-ブタンジオール、イソプレングリコール、1,2-ペンタンジオール、2-メチル-2,4-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、1,2-ヘプタンジオール、1,2-オクタンジオール等の抗菌性多価アルコールであり、第二にポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン、ポリグリコシルエトキシメタクリレート、ポリグルコシルエトキシメタクリレート、ポリメタクリロイルリジン等の、ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーである。

【0032】

本発明において「抗菌性」とは、狭義の抗菌性(antimicrobial)と、静菌性(bacteriostatic又はfungistatic)とを包含した意味であり、殺菌作用を有するか、又は微生物の生育を抑える作用を有する多価アルコールは、本発明にいう「抗菌性」である。抗菌性多価アルコールとしては、本発明の効果を損なわない限り、特に制限されないが、前記で例示した多価アルコールのような比較的炭素鎖の長い直鎖アルキルジオール類が例示でき、これらの何れもが本発明の皮膚外用剤では使用可能である。これらの中では、1,3-ブタンジオール、イソプレングリコール、2-メチル-2,4-ペンタンジオール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘプタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、及び1,2-オクタンジオールから選択される1種又は2種以上がより好適に例示できる。多価アルコールの含有量としては、皮膚外用剤全量に対して、総量で、1~10質量%が好ましい。かかる成分を含有させることにより、皮膚に対して刺激発現を誘発することがあるパラベン等の防腐剤を使用せずに製剤化することができ、これにより肌を滑らかにさせ、ライトニング効果を高めることができる。

【0033】

ポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーとしては、ポリアクリル酸構造を基体とすることもできるが、ポリメタクリル酸構造を基体とするものが好ましく、前記親水性基としては、糖残基、アミノ酸残基、ホスホリル基を有する基等が好適に例示できる。かかるポリマー又はコポリマーは、アクリル酸又はメタクリル酸に、所望により触媒を共存させ、糖のアセチル化体又はプロモ化体を反応させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体、アクリル酸又はメタクリル酸を塩化チオニル等で酸塩化物へ誘導し、アミノ酸と縮合させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体、クロロアルコールとアクリル酸又はメタクリル酸をエステル化し、アミノ酸やホスホリルコリンと縮合させて得られる(メタ)アクリル酸誘導体等を、溶液重合等で重合させることにより得ることができる。また、これらの何れにも市販品が存するので、かかる

市販品を購入して使用することもできる。かかるポリアクリル酸又はポリメタクリル酸を基体とし、側鎖に親水性基を導入したポリマー又はコポリマーの好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、総量で、0.01～5質量%である。かかる成分は、皮膚表面の含水量を向上させ、それにより、ライトニング効果をより顕著に発揮させる作用を有する。

【実施例】

【0034】

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に具体的に説明を加えるが、本発明が、かかる実施例にのみ限定されることは言うまでもない。

【0035】

<試験例1>デンドライトの伸長抑制作用

以下に示す方法に従って、ヒトメラノサイトを用いて、デンドライトの伸長抑制作用を調べた。

【0036】

(試薬類)

以下に示す細胞、基礎培地、試薬は倉敷紡績株式会社より購入した。

(細胞) 正常ヒトメラノサイト

(培地) 基礎培地 (Medium 154S) に下記の試薬を添加したもの。

(試薬) 増殖添加剤：ウシ脳下垂体抽出液 (BPE) (培地中の最終濃度 0.4% v/v)、ウシ胎児血清 (FBS) (培地中の最終濃度 0.5% v/v)、ヒト組換え型塩基性纖維芽細胞増殖因子 (rFGF-B) (培地中の最終濃度 3 ng/ml)、ハイドロコーチゾン (培地中の最終濃度 0.18 μ g/ml)、インスリン (培地中の最終濃度 5 μ g/ml)、トランスフェリン (培地中の最終濃度 5 μ g/ml)、ホルボール 12-ミリスタート 13-アセタート (PMA) (培地中の最終濃度 10 ng/ml)、ヘパリン (培地中の最終濃度 3 μ g/ml)、PSA溶液 (ペニシリン濃度50,000 Unit/ml、ストレプトマイシン濃度50 μ g/ml、アンフォテリシンB濃度12.5 μ g/mlの混合溶液。培地500 mlに対して1 ml添加。)

【0037】

(試験方法)

正常ヒトメラノサイトを、上記培地 (198 μ l/ウェル) を入れた48穴マイクロプレートに播種し (3000細胞/ウェル)、37°Cで培養した。24時間後、製造例6で製造したセンタウレイジンを、培地中の最終濃度が、0 mM (対照)、0.1 mM、0.5 mM、1 mMの濃度となるようにジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、サンプル溶液とし、これらのサンプル溶液1 μ lに培地9 μ lを添加し、この内、2 μ lをマイクロプレートの各ウェルに添加し、培養を続けた。サンプル添加24時間後に、デンドライトの長さを観察した。

【0038】

(結果)

結果を表2に示す。対照 (0 mM) では、増殖因子の添加効果によってデンドライトが伸長しているが、センタウレイジン添加群ではデンドライトの伸長が抑制されていることがわかる。この作用は、センタウレイジン濃度が、少なくとも0.1 mMの場合で確認でき、同0.5 mMを境に特に顕著であることが判る。

【0039】

【表2】

表2 センタウレイジンのデンドライト伸長抑制作用

センタウレイジン濃度 (mM)	デンドライトの長さ (μ m)
0	140 ± 29
0.1	101 ± 15
0.5	26 ± 8
1	24 ± 6

【0040】

<試験例2>

試験例1と同様に、製造例1～5で作製したエキスを用いて、センタウレイジンの培地中での最終濃度が0.5 mMになるように調製して、デンドライトの伸長抑制作用を調べた。結果を表3に示す。これより、エキスの形であっても、センタウレイジンの所定量が確保できれば、デンドライトの伸長抑制作用が得られることが判る。

【0041】

【表3】

表3 エキスのデンドライトの伸長抑制作用

エキス	エキスの濃度(質量%)	デンドライトの長さ(μm)
製造例1のエキス	0.17	28±10
製造例2のエキス	0.27	23±6
製造例3のエキス	0.15	24±9
製造例4のエキス	0.24	31±8
製造例5のエキス	0.28	29±13

【0042】

<試験例3>

試験例1と同様に、化合物2～4についても、培地中の最終濃度が0.5 mMの条件下でデンドライトの伸長抑制作用を調べた。結果を表4に示す。これよりセンタウレイジン以外の化合物(A)も、デンドライトの伸長抑制作用を有することが判る。

【0043】

【表4】

表4 化合物2～4のデンドライト伸長抑制作用

化合物	デンドライトの長さ(μm)
化合物2	34±19
化合物3	47±28
化合物4	31±22

【0044】

<試験例4>

化合物(A)と、4-n-ブチルレゾルシノールの併用の効果を、メラノーマB-16細胞(東北大学医学部富田研究室から入手)を用いて検討した。センタウレイジンと各種濃度の4-n-ブチルレゾルシノールを加えた15%FBS(ウシ胎仔血清)加MEM(変形イーグル培地)をマイクロタイタープレートの各ウェルに入れ、各ウェルに5×10⁵個/m²のドーズでメラノーマB-16細胞を播き、48時間培養した。遠心分離で細胞を集め、培地で2回洗浄した後、細胞の色と数をスコアを用いて判定した。判定は、センタウレイジンも4-n-ブチルレゾルシノールも加えずに培養したものと対照に用い、色は、スコア0:対照と同じ、スコア1:対照よりやや薄い、スコア2:対照より明らかに薄い、スコア3:細胞が殆ど白い、スコア4:細胞が白いの基準で、細胞数は、スコア0:細胞が殆ど死滅、スコア1:細胞が9割死滅、スコア2:細胞が半分程度死滅、スコア3:細胞が少し死滅、スコア4:細胞数が対照と変わらない、の基準で行った。結果を表5に示す。これより、センタウレイジンが存在することにより、細胞死が抑制されていることがわかる。この様な作用は、センタウレイジンのメラノサイトのデンドライト抑制作用と良く一致している。

【0045】

【表5】

表5 センタウレイジンと、4-n-ブチルレゾルシノールの併用の効果

センタウレイジン 濃度 (mM)	4-n-ブチルレゾルシノール濃度 (質量%)	細胞の色	細胞数
0	0	対照	対照
0	0.01	スコア1	スコア3
0	0.1	スコア3	スコア2
0	0.5	スコア4	スコア1
0.1	0	スコア1	スコア3
0.1	0.01	スコア1	スコア3
0.1	0.1	スコア4	スコア3
0.1	0.5	スコア4	スコア1
0.5	0	スコア1	スコア3
0.5	0.01	スコア2	スコア3
0.5	0.1	スコア4	スコア3
0.5	0.5	スコア4	スコア3

【0046】

<実施例1>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である化粧料を作製した。即ち、下記処方成分を80℃に加熱、攪拌して、各成分を可溶化し、攪拌冷却して化粧水1を得た。同様にして、化粧水1のセンタウレイジンを水に置換した比較例1の化粧水を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー5名に渡し、右半顔を化粧料1で、左半顔を比較例1の化粧水で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な美しさ（白さ）ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

【0047】

1, 2-ヘキサンジオール	3	質量部
1, 3-ブタンジオール	5	質量部
グリセリン	2	質量部
フェノキシエタノール	0.5	質量部
センタウレイジン	0.05	質量部
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.1	質量部
エタノール	5	質量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.3	質量部
ポリメタクリロイルリジン	0.1	質量部
ポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン	0.1	質量部
ポリグリコシルエトキシメタクリレート	0.1	質量部
水	83.75	質量部

【0048】

<実施例2>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水2を作製した。同様にして、化粧水2の化合物2を水に置換した比較例2の化粧水を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー5名に渡し、右半顔を化粧料2で、左半顔を比較例2の化粧水で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な美しさ（白さ）ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

【0049】

1, 2-ヘキサンジオール	3	質量部
1, 3-ブタンジオール	5	質量部
グリセリン	2	質量部
フェノキシエタノール	0. 5	質量部
化合物2	0. 05	質量部
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0. 1	質量部
エタノール	5	質量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0. 3	質量部
ポリメタクリロイルリジン	0. 1	質量部
ポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン	0. 1	質量部
ポリグリコシルエトキシメタクリレート	0. 1	質量部
水	83. 75	質量部

【0050】

<実施例3>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水3を作製した。同様にして、化粧水3の化合物3を水に置換した比較例3の化粧水を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー5名に渡し、右半顔を化粧料3で、左半顔を比較例3の化粧水で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な美しさ（白さ）ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

【0051】

1, 2-ヘキサンジオール	3	質量部
1, 3-ブタンジオール	5	質量部
グリセリン	2	質量部
フェノキシエタノール	0. 5	質量部
化合物3	0. 05	質量部
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0. 1	質量部
エタノール	5	質量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0. 3	質量部
ポリメタクリロイルリジン	0. 1	質量部
ポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン	0. 1	質量部
ポリグリコシルエトキシメタクリレート	0. 1	質量部
水	83. 75	質量部

【0052】

<実施例4>

実施例1と同様にして、次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、化粧水4を作製した。同様にして、化粧水4の化合物4を水に置換した比較例4の化粧水を作製した。これらの化粧水をボランティアのパネラー5名に渡し、右半顔を化粧料4で、左半顔を比較例4の化粧水で、1日2回、80日間連日使用してもらい、左右のどちら側の方が好ましいかを、使用テスト終了後に問うた。結果は5名とも右側と答えた。理由は自然な美しさ（白さ）ということであった。これより、本発明の皮膚外用剤が自然な感じを与える美白作用を有し、ライトニング化粧料として好適であることが判る。

【0053】

1, 2-ヘキサンジオール	3	質量部
1, 3-ブタンジオール	5	質量部
グリセリン	2	質量部
フェノキシエタノール	0. 5	質量部
化合物4	0. 05	質量部

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.1	質量部
エタノール	5	質量部
4-n-ブチルレゾルシノール	0.3	質量部
ポリメタクリロイルリジン	0.1	質量部
ポリメタクリロイルオキシエトキシホスホリルコリン	0.1	質量部
ポリグリコシルエトキシメタクリレート	0.1	質量部
水	83.75	質量部

【産業上の利用可能性】

【0054】

本発明は、自然な美しさを具現化する美白化粧料に応用できる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 過剰なメラニン産生を抑制し、自然な感じを維持しながら、美白作用を發揮する、実質的なライトニング化粧料としての機能を有する皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 センタウレイジン、5, 7-ジヒドロキシ-3, 6, 8-トリメトキシ-2-(3, 4, 5-トリヒドロキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、3, 5-ジエトキシ-6, 7-ジメトキシ-2-(5-エトキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン、又は5, 6-ジヒドロキシ-3, 7-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン等の化合物及び/又はその塩と、4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその塩を、皮膚外用剤に配合する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-416942
受付番号	50302062813
書類名	特許願
担当官	第五担当上席
作成日	0094 平成15年12月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年12月15日
-------	-------------

特願 2003-416942

出願人履歴情報

識別番号

[000001085]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月 9日

新規登録

岡山県倉敷市酒津 1621 番地

株式会社クラレ

特願 2003-416942

出願人履歴情報

識別番号

[000113470]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1991年11月20日

住所変更

静岡県静岡市弥生町6番48号

ポーラ化成工業株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018649

International filing date: 14 December 2004 (14.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-416942
Filing date: 15 December 2003 (15.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 February 2005 (10.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.